

Rozwój diagnostyki alergii kontaktowej

Development of contact allergy diagnostics

MARIA ŻMUDZIŃSKA, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Abstract

First researches on diagnostics of allergic contact dermatitis known as immunological type IV reaction according to Gell and Coombs classification were performed at the end of XIXth century. Understanding of the mechanisms of allergic delayed hypersensitivity resulted in patch tests commonly used nowadays on allergological diagnostics. European standard series of contact allergens are being processed by European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG), British Contact Dermatitis Group (BCDG) and International Contact Dermatitis Group (ICDRG). Proper diagnostics of contact allergy to topical glucocorticosteroids is considered as a problem of both clinical and scientific importance. This paper presents development of contact allergy diagnostics where the most current problem of anti-inflammatory and anti-allergic medications is being discussed.

Key words: contact allergy, patch tests.

Streszczenie

Początki badań dotyczących diagnostyki alergicznej reakcji IV typu wg klasyfikacji Gella i Coombsa sięgają końca XIX w. Poznanie mechanizmów rozwoju alergicznej reakcji typu opóźnionego pozwoliło na opracowanie powszechnie stosowanych w diagnostyce wyprysku kontaktowego naskórkowych testów płatkowych. Europejski standardowy zestaw alergenów kontaktowych opracowywany jest przez Europejską Grupę ds. Środowiskowego i Kontaktowego Zapalenia Skóry (European Environmental and Contact Dermatitis Research Group – EECDRG), Brytyjską Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (British Contact Dermatitis Group – BCDG) oraz Międzynarodową Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (International Contact Dermatitis Group – ICDRG). Właściwa diagnostyka alergii kontaktowej wywołanej miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi uznawana jest za istotny problem o znaczeniu zarówno klinicznym, jak i naukowym. W niniejszej pracy przedstawiono rozwój badań diagnostyki alergii kontaktowej z uwzględnieniem najbardziej aktualnego problemu dotyczącego leków o działaniu przeciwalergicznym.

Słowa kluczowe: alergia kontaktowa, naskórkowe testy płatkowe.

(PDiA 2005; XXII, 4: 179–182)

Alergiczny wyprysk kontaktowy powstaje w wyniku alergicznej reakcji typu komórkowego, określanej także mianem reakcji typu opóźnionego. W terminologii dermatologicznej używa się także dwóch innych nazw: *eczema* i *dermatitis*. Wyraz *eczema* pochodzi od greckiego słowa *ekzein* oznaczającego wrzeć, kipieć, natomiast dokładny grecki źródłosłów wyrażenia *dermatitis* nie jest znany, powszechnie przyjmuje się, że oznacza ono zapalenie skóry [1, 2].

Istotą patomechanizmu alergicznego wyprysku kontaktowego jest reakcja klasyfikowana przez Gella i Coombsa jako IV mechanizm nadwrażliwości głównie

w stosunku do prostych związków chemicznych. Przyjmuje się, że alergiczny wyprysk kontaktowy jest modelem reakcji immunologicznej typu IV [2, 3]. Częstość występowania tego schorzenia w populacji szacuje się na 1–10% i jest ona jednakowa dla obu płci [2–6]. Jako pierwsi zjawisko alergii kontaktowej opisali w 1926 r. Bloch i Steiner-Woerlich. Obecnie znanych jest ponad 3 tys. antygenów mogących wywoływać reakcje alergicznego kontaktowego zapalenia skóry [3]. Większość z nich to hapteny – substancje o małej masie cząsteczkowej, nieprzekraczającej 500 daltonów, które aby stały się pełnowartościowymi alergenami, muszą związać

Adres do korespondencji: dr med. Maria Żmudzińska, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

się z białkami skóry lub osocza krwi. Przebieg procesu powstawania alergii kontaktowej można podzielić na 2 fazy: indukcji i ujawniania. **Faza indukcji**, trwająca ok. 10–14 dni, polega na pochłanianiu antygenów przez komórki Langerhansa, które następnie prezentują go limfocytom Th1 przy udziale antygenów zgodności tkankowej klasy II – HLA-DR. Ścisły kontakt pomiędzy komórkami Langerhansa a limfocytami Th1 jest możliwy dzięki molekułom adhezyjnym, w tym m.in. ICAM-1 oraz LFA-1. Podczas ponownego kontaktu z alergenem, dzięki limfocytom Th1 pamięci CD4+ z węzłów chłonnych, zapoczątkowana zostaje faza ujawniania. Do jej rozwoju dochodzi najczęściej po upływie 24–48 godz. od kontaktu z alergenem. Pobudzone limfocyty Th1 uwalniają prozapalne cytokiny, takie jak interferon-γ

(IFN-γ), czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor – TNF) czy interleukina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-8. Aktywacji ulegają również keratynocyty (z ekspresją HLA-DR), które mogą też pełnić funkcję komórek prezentujących antygen [2–6]. Wspomniane cytokiny pobudzają następnie pozostałe komórki reakcji zapalnej, co klinicznie manifestuje się wystąpieniem zmian skórnych, charakterystycznych dla alergicznego wyprysku kontaktowego.

W diagnostyce alergii kontaktowej wykorzystuje się dobrze poznane mechanizmy rozwoju reakcji alergicznej typu opóźnionego. Obecnie powszechnie stosowane są naskórkowe testy płatkowe (NTP), będące wystandaryzowaną próbą wywołania miejscowego odczynu skóry w wyniku reakcji pomiędzy badanym alergenem kontaktowym a limfocytami swoiście uczulonymi na ten alergen. Ponadto służą one do oceny kontaktowej reaktywności skóry, świadczą o reakcji nadwrażliwości kontaktowej oraz są próbą ekspozycji na czynnik kontaktowy, a dodatni wynik testu może świadczyć o alergicznej przyczynie wyprysku [7–9].

W przeszłości NTP nazywane były testami Jadassohna-Blocha. Jadassohn w 1894 r. jako pierwszy podjął próbę diagnostyki alergii kontaktowej w oparciu o bezpośredni kontakt alergenu ze skórą. Wydarzenie to miało zatem miejsce, zanim w 1906 r. zostało wprowadzone przez Pirqueta pojęcie alergii. Blocha uważa się za twórcę pierwszego zestawu alergenów do diagnostyki pacjentów z wypryskiem kontaktowym. Należy jednak podkreślić, że pierwsze zestawy były bardzo niedoskonałe, uwzględniały np. stosowanie substancji drażniących, zbyt dużych stężeń alergenów, co prowadziło do otrzymywania fałszywie dodatnich wyników [1, 2].

Na początku ubiegłego wieku naskórkowe testy płatkowe były uznawane tylko w niektórych krajach europejskich, np. w Niemczech. W okresie II wojny światowej wielu niemieckich lekarzy i naukowców emigrowało do Stanów Zjednoczonych, gdzie dzięki m.in. Sulzbergerowi testy zostały powszechnie zaakceptowane i wprowadzone do rutynowej diagnostyki. Sulzberger jako światowej sławy autorytet rozpropagował stosowanie naskórkowych testów płatkowych w diagnostyce alergicznego wyprysku kontaktowego [1].

W latach 60. i 70. w dziedzinie badań nad alergicznym wypryskiem kontaktowym i jego diagnostyką dominowali Anglicy i Skandynawowie. Na podstawie wielu badań Fregerta i wsp. opracowano pierwszy zestaw alergenów uznanych za najczęściej uczulające, które zostały dokładnie dobrane pod względem m.in. stężeń oraz podłoży. Właśnie od lat 60. datuje się dynamiczny rozwój wiedzy dotyczącej zarówno alergicznego wyprysku kontaktowego oraz jego diagnostyki, jak i problemów związanych z samymi alergenami [1, 10].

Tab. 1. Europejski zestaw alergenów standardowych

Substancja	Stężenie w %
dwuchromian potasu	0,5
siarczan neomycyny	20
tiuram – mieszanina alergenów (1008+1011+1016+1017, po 0,25)	1
parafenylenodwuamina	1
chlorek kobaltu (CoCl ₂ • 6H ₂ O)	1
benzokaina	5
formaldehyd (roztwór wodny)	1
kalafonia	20
quinoliny	5
balsam peruwiański	25
N-izopropylu-N-fenylu parafenylenodwuamina	0,1
alkohole wełny	30
merkaptobenzotiazol i mieszanina alergenów tej grupy (1000+1010+ 1014+1015; po 0,5%)	2
żywice epoksydowe	1
parabeny – mieszanina alergenów	16
żywica BPF, żywica paraceterobutylofenolowo-formaldehydowa	1
mieszanina alergenów zapachowych (1300+1301+1302+1303+1304+1305+1306+1307; po 1%)	8
quaternium 15	1
siarczan niklu (NiSO ₄ • 6H ₂ O)	5
kathon/euxyl/grotan	0,01
merkaptobenzotiazol (MBT)	2
mieszanina sesquiterpenowa (substancje zapachowe)	0,1
primin/benzohinony	0,01

W związku z rozwojem badań zwrócono również uwagę na problemy specyfiki alergenowej, dotyczącej niektórych grup zawodowych oraz różnej częstości występowania nadwrażliwości w stosunku do tych samych alergenów w różnych krajach. Zaczęto opracowywać specyficzne i szczegółowe zestawy do diagnostyki przedstawiciele różnych zawodów i obywateli różnych krajów. Pierwszy opracowany zestaw standardowy uległ z czasem zmianie. Obecnie powszechnie używa się europejskiego standardowego zestawu 23 alergenów (tab. 1.). Został on opracowany przez Europejską Grupę ds. Środowiskowego i Kontaktowego Zapalenia Skóry (*European Environmental and Contact Dermatitis Research Group* – EECDRG), Brytyjską Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (*British Contact Dermatitis Group* – BCDG) oraz Międzynarodową Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (*International Contact Dermatitis Group* – ICDRG).

W ubiegłych latach szeroko dyskutowanym problemem był tzw. zestaw dziecięcy, stosowany w diagnostyce alergicznego wyprysku kontaktowego tej grupie wiekowej chorych. Jednak wg części autorów zbyt duże kontrowersje dotyczące wrażliwości dziecięcej skóry, wymaganych stężeń alergenów oraz czasu ekspozycji nie doprowadziły do utworzenia osobnego zestawu dziecięcego [1, 11].

Lista alergenów kontaktowych odpowiedzialnych za wywoływanie zmian skórnych o charakterze wyprysku kontaktowego stale się rozszerza. Przyjmuje się, że takie związki jak siarczan niklu, dwuchromian potasu, alergeny zapachowe, składniki gumy oraz leki stosowane miejscowo należą do najczęstszych alergenów kontaktowych [2–7].

Za bardzo ciekawe i szeroko dyskutowane w piśmiennictwie zagadnienie uznaje się problem alergii kontaktowej na miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (GKS). Pierwszy przypadek alergicznego wyprysku kontaktowego wywołanego nadwrażliwością na gsk opisał w 1959 r. Burckhardt. Dotyczył on alergicznej reakcji typu opóźnionego, wywołanej miejscowym stosowaniem hydrokortyzonu [7, 12]. Gsk jako leki o działaniu przeciwzapalnym oraz przeciwalergicznym często znajdują się poza kręgiem preparatów podejrzewanych o możliwość wywoływania reakcji alergicznych. Niestety, wspomniane właściwości tych związków niejednokrotnie mogą wręcz maskować objawy rozwijającej się nadwrażliwości kontaktowej. Prowadzona ostatnio dyskusja dotyczy także zastosowania NTP w diagnostyce nadwrażliwości na miejscowe leki gsk. Podkreśla się problemy w zakresie ustalenia związków wskaźnikowych, ich stężenia, nośników, stabilności chemicznej oraz właściwego czasu odczytu wyników. Początkowo sądzono, że wysokie stężenia gsk stosowane w NTP po-

prawiają penetrację alergenów, chociaż mogą jednocześnie hamować odpowiedź ze względu na swoje przeciwzapalne właściwości, natomiast niższe ich stężenia mogły spowodować wystąpienie szybszego początku reakcji alergicznej [13–15]. Zauważono też, że wykonując NTP w zakresie gsk bardzo często obserwuje się przy pierwszych odczytach niespecyficzne reakcje w postaci rumienia czy blednięcia, a także tzw. *efekt obrzeża*. Obecność reakcji na obrzeżu powinna być zatem wskazaniem do przeprowadzenia ostatniego odczytu w 7. dobie po założeniu testu, gdyż sama wcześniejsza obecność tego efektu nie może stanowić dowodu na wynik dodatni [13, 16–19]. Na podstawie licznych badań i obserwacji klinicznych piwalan tiksokortolu uznano powszechnie za czuły i swoisty marker nadwrażliwości na gsk. Uważa się, że stosowanie piwalanu tiksokortolu i budezonidu pozwala na wykrycie ponad 90% przypadków nadwrażliwości na gsk. Wielu autorów opowiedziało się za włączeniem ich do standardowego zestawu europejskich testów naskórkowych. Najnowsze wytyczne BCDG z 2002 r. rekomendują stosowanie w zestawie alergenów kontaktowych piwalanu tiksokortolu 1% w wazelinie białej i budezonidu 0,01% w wazelinie białej jako związków wskaźnikowych [13, 14, 16, 18–20]. Wagę wspomnianego problemu z punktu widzenia klinicznego, terapeutycznego oraz naukowego podkreśla także fakt, że alergeny gsk zostały uznane za alergeny roku 2005 podczas 63. dorocznego spotkania Amerykańskiej Akademii Dermatologii [7].

Rozwój badań nad diagnostyką alergicznego wyprysku kontaktowego pozostaje stosunkowo młodą dziedziną dermatologii i alergologii. Chociaż początki prac badawczych to koniec XIX w., to szybki rozwój datowany jest na lata 60. i 70. XX w. Był to jednak bardzo dynamiczny okres, bogaty w wydarzenia, bez których dzisiejsza diagnostyka nie byłaby ani tak wiarygodna, ani bezpieczna.

Piśmiennictwo

1. Gliński W, Rudzki E: Alergologia dla lekarzy dermatologów. Czelej, Lublin, 2002; 290-5.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Dermatologia. Czelej, Lublin, 2002; 443-890.
3. Gliński W, Rudzki E: Alergologia dla lekarzy dermatologów. Czelej, Lublin, 2002; 115-212.
4. Kimber I, Dearman RJ: Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 1-5.
5. Streit M, Braathen L: Contact dermatitis: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 309-14.
6. Ulfgren AK, Klareskog L, Lindberg M: An immunohistochemical analysis of cytokine expression in allergic and irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 167-70.
7. Czarnecka-Operacz M, Żmudzińska M: Alergia kontaktowa na miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe. *Dermatologia Estetyczna* 2005; 7, 3 (38): 145-9.

8. Kruszewski J, Silny W, Mazurek H, et al. Testy skórne. W: Standardy alergologii. Część I. The UCB Institute of Allergy, Belgium, 2003: 9-26.
9. Silny W, Czarnecka-Operacz M: Testy skórne w diagnostyce chorób alergicznych. *Post Dermatol Alergol* 2001; 13: 80-4.
10. Fregert S, Hjorth B, Magnusson B: Epidemiology of contact dermatitis. *Trans St Johns Hosp Derm Sco* 1989; 55: 17-35.
11. Wahlberg J, Goossens A: Use of patch test concentrations for adults in children. *Dermatol Beruf Umwelt* 1991; 49: 97-101.
12. Rivara G, Tomb RR, Foussereau J: Allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 83-91.
13. Isaksson M: Recommendation to include budesonide and ti-xocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 41-2.
14. Wilkinson SM: Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 1-11.
15. Wilkinson SM: Patch testing for corticosteroid allergy using high and low concentrations. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 350-1.
16. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 149-51.
17. Isaksson M: Patch testing with budesonide in serial dilutions. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 352-4.
18. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, et al.: Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 24-31.
19. Wilkinson SM, Beck MH: Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? *Contact Dermatitis* 1996; 34: 305-8.
20. Matura M, Goossens A: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55: 698-704.